

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mikubrel SR 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Mikubrel SR 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Mikubrel SR 1000 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Mikubrel SR 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 500 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 390 mg metformina.

Mikubrel SR 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 750 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 585 mg metformina.

Mikubrel SR 1000 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1000 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 780 mg metformina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Mikubrel SR 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:
Skoraj bele filmsko obložene tablete, ovalne oblike, bikonveksne, brez oznak na obeh straneh.
Približne dimenzije: 15 mm x 8,5 mm.

Mikubrel SR 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Skoraj bele filmsko obložene tablete v obliki kapsul, bikonveksne, brez oznak na obeh straneh.
Približne dimenzije: 19,1 mm x 9,3 mm.

Mikubrel SR 1000 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:
Skoraj bele filmsko obložene tablete, ovalne oblike, bikonveksne, brez oznak na obeh straneh.
Približne dimenzije: 20,4 mm x 9,7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih, zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso, kadar samo z dieto in telesno dejavnostjo ni mogoče doseči ustrezne urejenosti glikemije. Zdravilo Mikubrel SR se lahko uporablja kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom.

Pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in prekomerno telesno maso, ki so se zdravili z metforminom, kot zdravilom prve izbire v primeru neuspešnih dietnih ukrepov, je bilo dokazano zmanjšanje zapletov povezanih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (hitrost glomerulne filtracije (GFR - glomerul filtrate rate) $GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

Monoterapija pri sladkorni bolezni tipa 2 in kombinacija z drugimi peroralnimi antidiabetiki:

- Običajni začetni odmerek je ena tableta zdravila Mikubrel SR 500 mg enkrat na dan.
- Po 10 do 15 dneh je treba odmerek prilagoditi na podlagi meritev koncentracije glukoze v krvi. Počasno povečanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje. Največji priporočeni odmerek je 2000 mg (4 tablete) na dan.
- Povečanje odmerkov je treba izvesti v korakih po 500 mg vsakih 10 do 15 dni, do največjega odmerka 2000 mg enkrat na dan, z večernim obrokom. Če z največjim dnevnim odmerkom 2000 mg zdravila Mikubrel SR ne dosežemo urejenosti koncentracije glukoze v krvi, je potrebno razmisliti o odmerjanju zdravila Mikubrel SR v odmerku 1000 mg, dvakrat na dan, kjer se oba odmerka dajeta skupaj s hrano, z obrokom zjutraj in zvečer. Če še vedno ni dosežena urejenost koncentracije glukoze v krvi, se bolnika lahko zdravi s standardnimi tabletami z metforminom (s takojšnjim sproščanjem), z največjim odmerkom 3000 mg na dan.
- Če se bolniki že zdravijo s tabletami z metforminom, naj bo začetni odmerek zdravila Mikubrel SR ekvivalenten dnevnemu odmerku metformina s takojšnjim sproščanjem. Če se bolniki zdravijo z metforminom v odmerku večjem od 2000 mg na dan, prehod na zdravilo Mikubrel SR ni priporočen.
- Pri nameravanem prehodu z drugega peroralnega antidiabetika je potrebno: prenehati zdravljenje z drugim zdravilom in začeti z zdravilom Mikubrel SR, z odmerkom, navedenim zgoraj.
- Zdravili Mikubrel SR 750 mg in Mikubrel SR 1000 mg sta namenjeni za bolnike, ki se že zdravijo s tabletami metformina (s podaljšanim sproščanjem ali s takojšnjim sproščanjem).
- Odmerek zdravil Mikubrel SR 750 mg ali Mikubrel SR 1000 mg mora biti ekvivalenten dnevnemu odmerku tablet metformina (s podaljšanim sproščanjem ali s takojšnjim sproščanjem), do največjega odmerka 1500 mg oziroma 2000 mg, kateri je dan z večernim obrokom.

Kombinirano zdravljenje z inzulinom

Da bi dosegli boljšo urejenost koncentracije glukoze v krvi, je mogoče metformin uporabljati v kombinaciji z inzulinom. Običajni začetni odmerek zdravila Mikubrel SR je ena 500 mg tableta na dan, medtem ko se odmerek inzulina prilagodi na podlagi meritev koncentracije glukoze v krvi.

Pri bolnikih, ki se že zdravijo z metforminom in inzulinom v kombiniranem zdravljenju, mora biti odmerek zdravil Mikubrel SR 750 mg ali Mikubrel SR 1000 mg ekvivalenten dnevnemu odmerku tablet metformina, in ne sme preseči največjega odmerka 1500 mg oziroma 2000 mg ob večernem obroku, medtem ko se odmerek inzulina prilagodi na podlagi meritev koncentracije glukoze v krvi.

Starejši

Zaradi možnosti zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih je treba odmerjanje prilagoditi glede na delovanje ledvic. Med zdravljenjem je potrebno redno spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer na vsakih 3 do 6 mesecev.

GFR (ml/min)	Skupni največji dnevni odmerek	Dodatni podatki, ki jih je treba upoštevati
60-89	2000 mg	Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.
45-59	2000 mg	Pred načrtovanjem uvedbe metformina je treba oceniti dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4). Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindiciran.

Pediatrična populacija

Ker podatkov ni na voljo, se zdravila Mikubrel SR ne sme uporabljati pri otrocih.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablet se ne sme žvečiti, deliti ali drobiti in jih je potrebno zaužiti cele s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na metformin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza).
- Diabetična predkoma.
- Huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min).
- Akutna stanja, ki lahko spremenijo delovanje ledvic kot so:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok.
- Bolezni, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv (predvsem akutne bolezni ali poslabšanja kronične bolezni) kot so:
 - dekompenzirano srčno popuščanje,
 - respiratorna insuficienca,
 - nedaven miokardni infarkt,
 - šok.
- Insuficienca jeter, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek, a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti, priporoča se posvet z zdravstvenim osebjem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali skrbnike je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšana vrednost pH krvi ($< 7,35$), zvečana koncentracija laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Bolniki z znanimi ali domnevnimi mitohondrijskimi boleznimi:

Pri bolnikih z znanimi mitohondrijskimi boleznimi, kot sta sindrom mitohondrijske encefalopatije z laktacidozo in možganski kapi podobnimi dogodki (MELAS – Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) in maternalno podedovana sladkorna bolezen in prizadetost sluha (MIDD – Maternal inherited diabetes and deafness), uporaba metformina ni priporočljiva zaradi tveganja za poslabšanje laktacidoze in nevroloških zapletov, ki lahko povzročijo poslabšanje bolezni. Če se po zaužitju metformina pojavijo znaki in simptomi, ki so značilni za sindrom MELAS ali MIDD, je treba zdravljenje z metforminom takoj prekiniti in opraviti takojšnjo diagnostično oceno.

Delovanje ledvic

GFR je potrebno pred začetkom zdravljenja, potem pa v rednih časovnih presledkih spremljati (glejte poglavje 4.2). Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic, glejte poglavje 4.3.

Srčna funkcija

Bolniki s srčnim popuščanjem so bolj izpostavljeni tveganju za hipoksijo in ledvično insuficienco. Pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem se zdravljenje z metforminom lahko uvede ob rednem spremljanju delovanja srca in ledvic.

Za bolnike z akutnim in nestabilnim srčnim popuščanjem je zdravljenje z metforminom kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje za laktacidozo. Metformin je treba pred preiskavo ali v času preiskave ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po preiskavi in samo v primeru, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Kirurški poseg

Uporabo metformina morate v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme znova uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali ponovni uvedbi peroralnega hranjenja in samo v primeru, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Drugi previdnostni ukrepi

Vsi bolniki morajo nadaljevati svojo dieto z enakomerno porazdelitvijo vnosa ogljikovih hidratov čez dan. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo nadaljevati z nizkokalorično dieto.

Redno je treba opravljati običajne laboratorijske preiskave za spremljanje sladkorne bolezni.

Metformin lahko zniža serumsko koncentracijo vitamina B₁₂. Tveganje za znižanje koncentracije vitamina B₁₂ se povečuje z večanjem odmerka metformina, trajanjem zdravljenja in/ali pri bolnikih z dejavniki tveganja, za katere je znano, da povzročajo pomanjkanje vitamina B₁₂.

V primeru suma na pomanjkanje vitamina B₁₂ (kot sta anemija in nevropatija) je treba spremljati koncentracije vitamina B₁₂. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina B₁₂ bo morda potrebno redno spremljanje serumskih koncentracij vitamina B₁₂. Zdravljenje z metforminom je treba nadaljevati toliko časa dokler ga bolnik prenaša in ni kontraindicirano ter uvesti ustrezno podporno zdravljenje v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami za korigiranje pomanjkanja vitamina B₁₂.

Metformin sam po sebi ne povzroča hipoglikemije, previdnost pa je potrebna pri zdravljenju v kombinaciji z inzulinom ali peroralnimi antidiabetiki (kot sta derivat sulfonilsečnine ali meglitinidi).

Ovojnice tablet se lahko pojavijo v blatu. Bolnike je potrebno seznaniti, da je to normalno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Metformin morate pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in ga lahko ponovno uvedete najmanj 48 ur po preiskavi in samo v primeru, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kombinacije, pri katerih je potrebna posebna previdnost

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2), zaviralci ACE, antagonisti angiotenzina II in diuretiki, predvsem diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Zdravila z intrinzično hiperglikemično aktivnostjo (npr. glukokortikosteroidi (sistemska in lokalna uporaba) in simpatomimetiki)

Morda bo potrebno pogostejše spremljanje koncentracije glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja. Odmerjanje metformina je treba med zdravljenjem z drugim zdravilom in po njegovi prekinitvi prilagoditi, če je to potrebno.

Organski kationski prenašalci (OCT – organic cation transporters)

Metformin je substrat obeh prenašalcev OCT1 in OCT2.

Sočasna uporaba metformina z:

- zaviralci OCT1 (kot je verapamil) lahko zmanjšajo učinkovitost metformina.
- induktorji OCT1 (kot je rifampicin) lahko povečajo obseg gastrointestinalne absorpcije in učinkovitost metformina.
- zaviralci OCT2 (kot so cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) lahko zmanjšajo izločanje metformina skozi ledvice, kar lahko vodi v povečanje koncentracije metformina v plazmi.
- zaviralci OCT1 in OCT2 prenašalcev (kot so krizotinib, olaparib) lahko spremenijo učinkovitost in izločanje metformina skozi ledvice.

Zato je pri sočasnem jemanju teh zdravil skupaj z metforminom potrebna previdnost, predvsem pri bolnikih z okvaro ledvic, saj se lahko koncentracija metformina poviša. Zaviralci/induktorji OCT lahko spremenijo učinkovitost metformina, zato je po potrebi potrebno razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nekontrolirana sladkorna bolezen v obdobju pred zanositvijo in med nosečnostjo je povezana s povečanim tveganjem za nastanek prirojenih napak, prekinitve nosečnosti, z nosečnostjo povzročeno hipertenzijo in preeklampsijo ter predporodno smrtnostjo.

Pomembno je, da se skozi nosečnost vzdržuje koncentracije krvne glukoze čim bližje normalnim vrednostim, kot je mogoče, da se zmanjša tveganje neželenih učinkov, povezanih s hiperglikemijo pri materi in njenem otroku.

Metformin prehaja skozi placento v koncentracijah, ki so lahko enako velike, kot tiste pri materi.

Velika količina podatkov nosečnic (preko 1000 izpostavljenih primerov) iz kohortne študije, na podlagi registriranih in objavljenih podatkov (meta analize, klinične študije in registri) ne kažejo na povečana tveganja za prirojene napake ali toksičnost za plod/novorojenčka po izpostavitvi metforminu v obdobju pred zanositvijo in/ali med nosečnostjo.

Na voljo so omejeni dokazi, ki ne omogočajo zaključkov o dolgoročnem vplivu metformina na telesno maso pri otrocih, ki so bili izpostavljeni *in utero*. Zdi se, da metformin ne vpliva na motorične sposobnosti in socialni razvoj pri otrocih do 4. leta starosti, ki so bili izpostavljeni metforminu med nosečnostjo, čeprav so dolgoročni podatki izidov omejeni.

Če je klinično potrebno, se lahko razmisli o uporabi metformina med nosečnostjo in v obdobju pred zanositvijo kot dodatek k zdravljenju z inzulinom ali alternativa inzulinu.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Opaženih ni bilo nobenih učinkov metformina pri dojenih novorojencih/dojenčkih. Podatkov o učinku metformina je malo, zato dojenje med zdravljenjem z metforminom ni priporočljivo. Odločitev o prenehanju dojenja mora biti sprejeta ob upoštevanju koristi dojenja in možnosti tveganja neželenih učinkov pri otroku.

Plodnost

Plodnost samcev in samic podgan je bila, z danim metforminom v odmerku do 600 mg/kg/dan, kar je približno trikratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za človeka, na podlagi primerjav telesne površine, nespremenjena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Monoterapija z metforminom ne povzroča hipoglikemije, zato ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vendar pa je bolnike treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če se metformin uporablja v kombinaciji z drugimi antidiabetiki (npr. derivati sulfonilsečnine, inzulin ali meglitinid).

4.8 Neželeni učinki

Poročila neželenih učinkov pri bolnikih, ki so se zdravili z metforminom s podaljšanim sproščanjem, pridobljeni iz obdobja po trženju in iz kontroliranih kliničnih študij, so bili podobni, glede na naravo in resnost neželenih učinkov, tistim ki so jih poročali za metformin s takojšnjim sproščanjem.

Med začetkom zdravljenja so najpogostejši neželeni učinki navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita, ki v večini primerov spontano izzvenijo. Za preprečevanje pojavljanja le-teh, je priporočeno postopno povečevanje odmerka.

Med zdravljenjem z zdravilom Mikubrel SR se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Pogostnosti so določene na naslednji način:

zelo pogosti: $\geq 1/10$

pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

občasni: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

redki: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$

zelo redki: $< 1/10\,000$

Neželeni učinki, ki so razvrščeni glede na pogostnost pojavljanja so prikazani po padajoči resnosti.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti:

- zmanjšana koncentracija/pomanjkanje vitamina B₁₂ (glejte poglavje 4.4).

Zelo redki:

- Laktacidoza (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Pogosti:

- Motnje okušanja.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti:

- Prebavne motnje kot so navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavijo med uvedbo zdravljenja in večinoma spontano izzvenijo. Da bi to preprečili, je priporočeno jemanje metformina z obrokom ali po obroku. Tudi počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki:

- Posamezna poročila o nenormalnostih pri izvidih testov jetrne funkcije ali hepatitisa, ki se popravijo po prenehanju jemanja metformina.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki:

- Reakcije na koži kot so eritem, srbenje, urtikarija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI- 1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h- farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri uporabi metformina niso ugotovili hipoglikemije niti v odmerkih do 85 g, se je pa v takšnih primerih pojavila laktacidoza. Velik čezmeren odmerek metformina ali sočasni dejavniki tveganja lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiabetiki, brez inzulinov, bigvanidi

Oznaka ATC: A10BA02

Mehanizem delovanja

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnim delovanjem, ki zmanjšuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi (hiperglikemijo). Ne spodbuja izločanja inzulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin v kombinaciji z inzulinom zmanjšuje povečane bazalne koncentracije inzulina in zmanjšuje zahteve po inzulinu.

Metformin deluje antihiperglikemično preko več mehanizmov:

Metformin zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih.

Metformin pospešuje periferni privzem in koriščenje glukoze, deloma s povečanjem učinka inzulina.

Metformin spremeni presnovo glukoze v črevesju: poveča se absorpcija iz krvnega obtoka, zmanjša se absorpcija iz hrane. Dodatni mehanizmi, ki se pripisujejo črevesju, vključujejo povečanje sproščanja glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) in zmanjšanje resorpcije žolčne kisline. Metformin spremeni črevesni mikrobiom.

Metformin lahko izboljša profil lipidov pri posameznikih s hiperlipidemijo.

Uporaba metformina je bila v kliničnih študijah povezana bodisi z vzdrževanjem stabilne telesne mase bodisi z zmernim zmanjšanjem telesne mase.

Metformin je aktivator adenozin monofosfat-protein-kinaze (AMPK) in poveča transportno zmogljivost vseh vrst membranskih prenašalcev glukoze (GLUTs).

Klinična učinkovitost

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS – *UK Prospective Diabetes Study*) so ugotovili, da ima intenzivno obvladovanje koncentracije glukoze v krvi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se zdravijo s tabletami s takojšnjim sproščanjem, zdravilom prve izbire po neuspešni sami dieti, dolgoročne koristi. Analiza rezultatov pri bolnikih s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom, potem ko se je samo dieta izkazala kot neuspešna, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za vse zaplete povezane s sladkorno boleznijo v skupini zdravljenih z metforminom (29,8 dogodkov/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino, ki je bila samo na dieti (43,3 dogodkov/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$, v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki sta prejemale sulfonilsečnino ali monoterapijo z inzulinom (40,1 dogodkov/1000 bolnikov-let), $p = 0,0034$.
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 12,7 dogodkov/1000 bolnikov-let, $p = 0,017$.
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celotno umrljivost: metformin 13,5 dogodkov/1000 bolnikov-let v primerjavi s skupino, ki je bila samo na dieti 20,6 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p = 0,011$) in v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki sta prejemale sulfonilsečnino ali monoterapijo z inzulinom 18,9 dogodkov/1000 bolnikov-let, ($p = 0,021$).
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Za metformin, uporabljen kot zdravljenje druge izbire, v kombinaciji s sulfonilsečnino niso ugotovili koristi glede kliničnega izida.

Pri sladkorni bolezni tipa 1 so sočasno dajali kombinacijo metformina in inzulina samo izbranim bolnikom, vendar klinične koristi te kombinacije niso formalno dokazali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerku tablete s podaljšanim sproščanjem je absorpcija metformina pomembno zakasnjena v primerjavi s tabletami s takojšnjim sproščanjem, s t_{max} pri 7 urah (t_{max} za tablete s takojšnjim sproščanjem je 2,5 ure).

V stanju dinamičnega ravnovesja se C_{max} in AUC, podobno kot pri tabletah s takojšnjim sproščanjem, ne povečujeta proporcionalno s povečevanjem odmerka. Krivulja koncentracije metformina v plazmi v odvisnosti od časa (AUC) je po enkratnem odmerku 2000 mg metformina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem podobna krivulji, ki so jo izmerili po jemanju odmerka 1000 mg metformina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan.

Variabilnost največje plazemske koncentracije (C_{max}) in AUC metformina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem med preiskovanci je primerljiva s tisto za metformin v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem.

Če je tableta s podaljšanim sproščanjem zaužita na tešče, se AUC zmanjša za 30 % (na oba, C_{max} in t_{max} , nima vpliva).

Srednja vrednost absorpcije metformina iz tablet s podaljšanim sproščanjem se skoraj ni spremenila po

zaužitju obroka.

Po uporabi odmerka do 2000 mg metformina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem ni bilo opaženega kopičenja po večkratnem odmerjanju.

Po peroralnem enkratnem odmerku 1500 mg metformina v obliki 750 mg tablet s podaljšanim sproščanjem, je bila povprečna najvišja plazemska koncentracija 1193 ng/ml dosežena v srednjem času 5 ur, v obdobju od 4 do 12 ur.

Metformin 750 mg (s podaljšanim sproščanjem) je bil bioekvivalenten z metforminom 500 mg (s podaljšanim sproščanjem) v 1500 mg odmerku glede na $C_{\max}$ in AUC pri zdravih prostovoljcih s hrano in na tešče.

Po peroralnem enkratnem odmerku ene tablete 1000 mg metformina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem na poln želodec, je bila povprečna najvišja plazemska koncentracija 1214 ng/ml dosežena v srednjem času 5 ur, v obdobju od 4 do 10 ur.

Metformin 1000 mg (s podaljšanim sproščanjem) je bil bioekvivalenten z metforminom 500 mg (s podaljšanim sproščanjem) v 1000 mg odmerku glede na $C_{\max}$ pri zdravih prostovoljcih s hrano in na tešče.

Če je 1000 mg tableta s podaljšanim sproščanjem zaužita po hrani, se AUC poveča za 77 % ($C_{\max}$ se poveča za 26 %, $t_{\max}$ pa se rahlo podaljša za približno 1 uro).

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi in se pojavi ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor porazdelitve. Povprečni volumen porazdelitve (V_d) je bil med 63 in 276 l.

Biotransformacija

Metformin se nespremenjen izloči z urinom. Pri človeku niso identificirali nobenih presnovkov.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se zdravilo izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Navidezni končni razpolovni čas izločanja je po peroralnem odmerku približno 6,5 ure. Če je delovanje ledvic okvarjeno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z očistkom kreatinina in se razpolovni čas izločanja tako podaljša, kar povzroči povečanje koncentracije metformina v plazmi.

Značilnosti specifičnih skupin bolnikov

Okvara ledvic

Razpoložljivi podatki za preiskovance z zmerno zmanjšano ledvično funkcijo so redki in zato ni možno narediti zanesljive ocene o sistemski izpostavljenosti metformina v tej podskupini v primerjavi s preiskovanci z normalno ledvično funkcijo. Zato je potrebno odmerke prilagoditi glede na klinično učinkovitost in prenosljivost (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete:

stearinska kislina

šelak

povidon (kollidon 30)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

obloga:

hipromeloza

hidroksipropilceluloza

titanov dioksid (E171)

propilenglikol

makrogol 6000

smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot in platenka: 3 leta

Platenka: rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke je 4 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za zdravilo niso zahtevani posebni pogoji shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC//aluminijevi pretisni omoti

Pakiranja: 30, 60 in 100 tablet v pretisnem omotu.

HDPE platenka z za otroke varno PP zaporko.

500 mg, 1000 mg:

pakiranja: 30, 60, 100 in 120 tablet v plastenki.

750 mg:

pakiranja: 30, 60 in 120 tablet v plastenki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03006/001-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 05. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 05. 2025